

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04586

研究課題名(和文) M細胞が分泌する解糖系酵素アルドラーゼAと膜受容体を介したプリオン侵入機構の解明

研究課題名(英文) Prion protein binds to aldolase A of bovine intestinal M cells

研究代表者

麻生 久 (Aso, Hisashi)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：50241625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、M細胞に分化したウシ腸管上皮細胞株より細胞内小胞を回収してLC-MS/MS解析を行い、プリオン蛋白に結合する解糖系酵素アルドラーゼAの同定に成功した。プリオン蛋白が腸管上皮M細胞より分泌されたアルドラーゼAと結合して輸送小胞へと取り込まれることが、プリオン侵入に必須であることを発見した。TALEN法によってアルドラーゼAをノックアウトしたMIE細胞によって取り込まれたプリオン蛋白結合蛍光ビーズ数は、野生型のMIE細胞による抗アルドラーゼA抗体処理と同等の減少率であった。以上より、アルドラーゼA発現の阻害はM細胞のプリオン蛋白結合蛍光ビーズのトランスサイトーシスを抑制することが判明した。

研究成果の概要(英文)：BSE is a fatal neurodegenerative disorder in cattle and is linked to variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans. We show that M cells can incorporate large numbers of PrP coated magnetic particles into intracellular vesicles, which we collected. The results of 2-DE show a specific protein associated with the PrP-coated particles. This protein was identified as aldolase A using LC-MS/MS analysis. The binding of rbPrP to aldolase A was inhibited by pre-treatment of anti-aldolase A antibody. We established the aldolase-knockout cell line (MIE ALDOA -/- cells) by TALEN method. After the differentiation for M cell, MIE ALDOA -/- cells lacked the ability of transporting PrP coated magnetic particles into the basal media through the intracellular vesicles.

These results suggest that bovine M cells synthesize aldolase A, and that aldolase A-positive M cells may play a key role in the invasion of BSE into the body.

研究分野：細胞生物学

キーワード：プリオン M細胞 アルドラーゼA ウシ腸管上皮細胞 マウス腸管上皮細胞 侵入 トランスサイトーシス 抗体阻害

1. 研究開始当初の背景

英国で1986年に発見された牛海綿状脳症(BSE)はウシのプリオン病であり、以後2年程の間に英国全土に広がり、日本においてもその発症が確認され、大きな政治・社会問題へ発展した。さらに、1996年英国において新たな疾患概念として提唱されたヒトの新変異型クロイツフェルトヤコブ病(若年発症型)が、牛由来食品を介したBSEのヒトへの伝播であることが証明された(Nature 1997)。経口摂取した異常プリオン蛋白は腸管から侵入するが、粘膜を介する抗原感作の場である小腸パイエル板には樹状細胞を中心とした抗原提示細胞が集中し、パイエル板を覆う濾胞随伴上皮(ドーム上皮)には特殊な上皮細胞であるM細胞が高頻度で存在する。このM細胞は外来抗原を細胞内に取り込み、下部リンパ組織に伝達する機能(高分子輸送能:トランスサイトーシス)を有することから、初期粘膜免疫応答において重要な役割を担っている。

申請者は、世界に先駆けて黒毛和種牛小腸からウシ腸管上皮細胞株の樹立に成功し、確立した*in vitro* M細胞分化誘導系を用いて、M細胞が異常プリオン蛋白を取り込んでトランスサイトーシスを行うことを世界で初めて証明した(J Virology 2010)。さらに、プリオンノックアウトマウスを用いて、経口投与した異常プリオン蛋白がマウス腸管M細胞により取り込まれ、マクロファージに受け渡されて腸間膜リンパ節および脾臓に運ばれ、その間に神経細胞と接触するプリオン伝播経路を初めて確認した(Am J Pathology 2011)。また、ウシ腸管上皮細胞株をM細胞に分化誘導させ、磁気ビーズを含有する細胞内小胞を回収してLC-MS/MS解析を行い、膜輸送蛋白複合体トランスポートゾームライブラリーの構築に成功し、プリオン蛋白に結合する解糖系酵素 Fructose-bisphosphate aldolase A (アルドラーゼ A) の同定に成功した。アルドラーゼ A は M 細胞より分泌され、輸送小胞中に存在し、高分子取り込みに関わっていることを確認している。

2. 研究の目的

解糖系酵素アルドラーゼ A は sCJD 患者とプリオン感染マウスの脳髄液で増加が確認され、神経細胞で発現しており、類似した Aldolase C がプリオン蛋白に親和性があることが報告されている。異常プリオン蛋白が細胞内へ侵入することによってプリオン感染は始動するが、その取り込み機構はほとんど解明されていないのが現状である。申請者は、M細胞がビーズ単体に比較してプリオン蛋白(PrP)結合ビーズを1.6倍多く取り込むことに加え、抗アルドラーゼ抗体処理がその取り込みを70%抑制するが、ビーズ単体の取り込みには影響を与えなかったことより、プリオン蛋白の取り込みにはアルドラーゼ A との結合が必須であることを発見した。アル

ドラーゼ A は細胞質蛋白であるにもかかわらず、細胞外へ分泌される非常に珍しい蛋白である。プリオン蛋白は分泌されたアルドラーゼ A と複合体を形成し、M細胞膜上の受容体に結合することによって、コート蛋白が集めて初めて輸送小胞は出芽する。

本研究では、ウシ腸管上皮細胞株のM細胞分化誘導系による異常プリオン蛋白のトランスサイトーシスに及ぼすアルドラーゼ A 添加および抗アルドラーゼ抗体処理の影響を解析する。次に、アルドラーゼ A ノックアウト細胞を作成し、異常プリオン蛋白の取り込みとアルドラーゼ A との関係を明らかにする。本研究終了時までには、構築した膜輸送蛋白トランスポートゾームライブラリーを用いて、プリオン蛋白・アルドラーゼ A 複合体が結合する輸送小胞の発芽に必須なM細胞膜上の受容体の同定を行い、M細胞を介したプリオン侵入機構の解明に加え、異常プリオン蛋白の伝播機構の解明を試みる。

3. 研究の方法

申請者は、プリオン蛋白がM細胞内へ侵入するには、M細胞が分泌する解糖系酵素アルドラーゼ A との結合が必須であることを発見した。本研究では、M細胞およびアルドラーゼ A ノックアウト細胞を用いて、異常プリオン蛋白の取り込みとアルドラーゼ A との関連性を明らかにする。

アルドラーゼ A がM細胞の異常プリオン蛋白取り込みに及ぼす影響を解析する目的で、M細胞分化したウシ腸管上皮細胞株のBIE細胞により下部培養液中にトランスサイトーシスされた異常プリオン蛋白を、プリオン感染が可能なマウス神経細胞株(N2aC4細胞)に添加培養し、異常プリオン蛋白は蛋白質分解酵素に耐性であることより、蛋白質分解酵素処理で正常型プリオン蛋白を消化し、感染増幅した異常プリオン蛋白をウエスタン・ブロット解析により検出する。

アルドラーゼ A ノックアウト牛腸管上皮細胞株を用いた取り込み機構の解析の為に、M細胞はアルドラーゼ A 合成・分泌することより、内在性アルドラーゼ A の影響を排除する目的で、BIE細胞を用いてTALEN法によるアルドラーゼ A 遺伝子ノックアウト細胞を樹立する。そして、アルドラーゼ A ノックアウトM細胞の異常プリオン蛋白の取り込み解析に加え、外因性のアルドラーゼ A 添加が異常プリオン蛋白取り込みに与える影響解析および異常プリオン蛋白・アルドラーゼ A 複合体の取り込みを解析し、プリオン感染におけるアルドラーゼ A の役割と受容体の存在を明らかにする。

本研究終了時までにはプリオン蛋白・アルドラーゼ A 複合体が結合する輸送小胞の発芽に必須なM細胞膜上の受容体の同定し、受容体の存在様式と機能の解析を行い、M細胞を介したプリオン侵入機構の解明に加え、神経細胞における異常プリオン蛋白の伝播機構

の解明を試みる。

4. 研究成果

解糖系酵素アルドラーゼ A 添加処理は、M 細胞の無処理蛍光ビーズ取り込み量には影響を与えず、プリオン蛋白結合蛍光ビーズの取り込み量を抑制することが判明した。さらに、添加した FITC 標識アルドラーゼ A が、M 細胞によって取り込まれて下部培地に輸送されることに加え、M 細胞由来の細胞膜上アルドラーゼ A が減少することが明らかになった。FITC 標識アルドラーゼ A 抗体を添加した実験では、下部培地中に FITC 標識アルドラーゼ A 抗体が検出されることより、M 細胞由来の膜上のアルドラーゼ A に FITC 標識アルドラーゼ A 抗体が結合し、M 細胞がその複合体を取り込み、下部培地に輸送することが判明した。この際も、M 細胞由来の細胞膜上アルドラーゼ A が減少することが確認された。以上より、M 細胞は添加した抗アルドラーゼ A 抗体あるいはアルドラーゼ A と細胞膜上のアルドラーゼ A を共に取り込むことによって、M 細胞膜上のアルドラーゼ A 発現が減少し、プリオン蛋白の取り込みが抑制されることを発見した。

プリオン蛋白が腸管上皮細胞より分泌された解糖系酵素アルドラーゼ A と結合して輸送小胞へと取り込まれることがプリオン侵入に必須であることを発見した。そこで、細胞内アルドラーゼ A をノックアウトすることでアルドラーゼ A の機能を阻害し、アルドラーゼ A の M 細胞によるプリオン蛋白質トランスサイトシス機構における役割を解析した。

先ず、M 細胞に存在するアルドラーゼ A を阻害する目的で、Transcription activator-like effector nuclease (TALEN) をマウス腸管上皮細胞株 MIE 細胞へトランスフェクションし、アルドラーゼ A のノックアウトを試みた。1st メチオニンを含む標的蛋白のエキソン部位の塩基配列を認識するように TALEN を設計することで C 末端のエンドヌクレアーゼが目的部位を切断することにより、修復時に欠損して標的蛋白をノックアウトすることが出来る。

TALEN 法によってアルドラーゼ A をノックアウトした MIE 細胞 (MIE ALDOA^{-/-}細胞) はアルドラーゼ A の発現が無く、M 細胞に分化誘導することによって M 細胞マーカー GP2 の発現は確認された。M 細胞分化 MIE ALDOA^{-/-}細胞にプリオン蛋白結合蛍光ビーズを添加し、9 時間後の下部培地中蛍光ビーズ数をフローサイトメーター解析によって M 細胞分化 MIE 細胞と比較解析した。トランスサイトシスされた蛍光ビーズの量は、アルドラーゼ A のノックアウトによって無処置およびプリオン蛋白結合蛍光ビーズ両方で減少したが、プリオン蛋白結合蛍光ビーズの方がより減少し、野生型の M 細胞分化 MIE 細胞による抗アルドラーゼ A 抗体処理と同等の減少率であ

った。以上より、アルドラーゼ A 発現の阻害は M 細胞のプリオン蛋白結合蛍光ビーズのトランスサイトシスを抑制することが判明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Tao Zhuang, Megumi Urakawa, Hidetoshi Sato, Yuko Sato, Teruaki Taguchi, Tsuyoshi Umino, Shiro Katto, Koutaro Tanaka, Kozue Yoshimura, Naokazu Takada, Hiroko Kobayashi, Megumi Ito, Michael T. Rose, Yoshio Kiku, Yuya Nagasawa, Haruki Kitazawa, Kouichi Watanabe, Tomonori Nochi, Tomohito Hayashi and Hisashi Aso, Phenotypic and functional analysis of bovine peripheral blood dendritic cells before parturition by a novel purification method. ANIMAL SCIENCE JOURNAL (2018 in press) DOI: 10.1111/asj.13014
2. K. Niimi, K. Usami, Y. Fujita, M. Abe, M. Furukawa, Y. Suyama, Y. Sakai, M. Kamioka, N. Shibata, E.J. Park, S. Sato, H. Kiyono, H. Yoneyama, H. Kitazawa, K. Watanabe, T. Nochi and H. Aso: Development of immune and microbial environments is independently regulated in the mammary gland. Mucosal Immunology (2018 in press) doi: 10.1038/mi.2017.90
3. Julio Villena, Hisashi Aso, Victor P. M. G. Rutten, Hideki Takahashi, Willem van Eden and Haruki Kitazawa, Immunobiotics for the Bovine Host: Their Interaction with Intestinal Epithelial Cells and Their Effect on Antiviral Immunity. Frontiers in Immunology 9(326): 1-10, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00326
4. Furukawa M, Yoneyama H, Hata E, Iwano H, Higuchi H, Ando T, Sato M, Hayashi T, Kiku Y, Nagasawa Y, Niimi K, Usami K, Ito K, Watanabe K, Nochi T, Aso H., Identification of a novel mechanism of action of bovine IgG antibodies specific for Staphylococcus aureus. Veterinary Research 49(1): 22-33, 2018. doi: 10.1186/s13567-018-0517-y.
5. Leonardo Albarracin, Hisakazu Kobayashi, Hikaru Iida, Nana Sato, Tomonori Nochi, Hisashi Aso, Susana Salva, Susana Alvarez, Haruki Kitazawa and Julio Villena. Transcriptomic Analysis of the Innate Antiviral Immune Response in Porcine Intestinal Epithelial Cells: Influence of Immunobiotic Lactobacilli. Frontiers in Immunology 8 (57): 1-15, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00057
6. Kazushi Yamamoto; Yui Iwagaki; Koichi Watanabe; Tomonori Nochi; Hisashi Aso; Tsoyoshi Tsuduki, Effects of a moderate-fat diet enriched with fish oil on intestinal lipid absorption in a senescence-accelerated prone

- mouse model. *Nutrition* 50: 26-35, 2017. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.015
7. Kobayashi, H., P. Kanmani, T. Ishizuka, A. Miyazaki, J. Soma, L. Albarracin, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes* 26;8(2): 309-321, 2017. doi: 10.3920/BM2016.0155
8. Kobayashi, H., L. Albarracin, N. Sato, P. Kanmani, AKM H. Kober, W. Ikeda-Ohtsubo, Y. Suda, T. Nochi, H. Aso, S. Makino, H. Kano, S. Ohkawara, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa. Modulation of porcine intestinal epitheliocytes immunotranscriptome response by *Lactobacillus jensenii* TL2937: finding new biomarkers for the selection of antiinflammatory immunobiotics. *Beneficial Microbes*, *Benef Microbes*. 7(5):769-782, 2016. DOI: 10.3920/BM2016.0095
9. Kohichiro Tsukida, Takuya Takahashi, Hikaru Iida, Paulraj Kanmani, Yoshihito Suda, Tomonori Nochi, Shuichi Ohwada, Hisashi Aso, Sou Ohkawara, Seiya Makino, Hiroshi Kano, Tadao Saito, Julio Villena, and Haruki Kitazawa. Immunoregulatory effects triggered by immunobiotic *Lactobacillus jensenii* TL2937 strain involve efficient phagocytosis in porcine antigen presenting cells. *BMC Immunology* 17(21), 1-18 (2016). DOI 10.1186/s12865-016-0160-1
10. Ishizuka, T., P. Kanmani, H. Kobayashi, A. Miyazaki, J. Soma, Y. Suda, H. Aso, T. Nochi, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa. Immunobiotic Bifidobacteria strains modulate rotavirus immune response in porcine intestinal epitheliocytes via pattern recognition receptor signaling. *PLoS One*. 11(3): e0152416 (1-19), 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0152416
11. Tetsuya Hondo, Shunsuke Someya, Yuya Nagasawa, Shunsuke Terada, Hitoshi Watanabe, Xiangning Chen, Kouichi Watanabe, Shyuichi Ohwada, Haruki Kitazawa, Michael T. Rose, Tomonori Nochi, Hisashi Aso. Cyclophilin A is a new M cell marker of bovine intestinal epithelium. *Cell and Tissue Research* 364: 585-597, 2016. DOI 10.1007/s00441-015-2342-1
12. Hitoshi Watanabe, Tatsuya Nakano, Ryo Saito, Daisuke Akasaka, Kazuki Saito, Hideki Ogasawara, Takeshi Minashima, Kohtaro Miyazawa, Takashi Kanaya, Ikuro Takakura, Nao Inoue, Ikuo Ikeda, Xiangning Chen, Masato Miyake, Haruki Kitazawa, Hitoshi Shirakawa, Kan Sato, Kohji Tahara, Yuya Nagasawa, Michael T. Rose, Shyuichi Ohwada, Kouichi Watanabe, Hisashi Aso. Serotonin improves high fat diet induced obesity in mice. *PLoS ONE* 11(1): e0147143, 1-14, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0147143
13. Hitoshi WATANABE, Xiangning CHEN, Noriaki SHOJI, Ryo SAITO, Tatsuya NAKANO, Kazuki SAITO, Keisuke SUMIYOSHI, Michael T. ROSE, Natumi OKADA, Kouichi WATANABE and Hisashi ASO; The stimulatory effect of plasma samples from fattening cattle on adipogenesis related gene expression in preadipocyte cells. *Animal Science Journal*, 86, 698-706, 2015. doi: 10.1111/asj.12344
14. Satoru Takanashi, Tomonori Nochi, Miku Abe, Nanami Itaya, Megumi Urakawa, Katsuyoshi Sato, Tao Zhuang, Saori Umemura, Tomohito Hayashi, Yoshio Kiku, Haruki Kitazawa, Michael T. Rose, Kouichi Watanabe and Hisashi Aso. Extracellular cyclophilin A possesses chemotactic activity in cattle. *Veterinary Research*, 46:80-89, 2015. doi:10.1186/s13567-015-0212-1
15. Nagasawa Y, Takahashi Y, Itani W, Watanabe H, Hidaka Y, Mr. Morita S, Watanabe K, Ohwada S, Kitazawa H, Imamura M, Yokoyama T, Horiuchi M, Sakaguchi S, Mohri S, Michael Rose, Nochi T, Aso H. Prion protein binds to aldolase A of bovine intestinal M cells. *Open journal of veterinary medicine*. 5: 43-60, 2015. DOI: 10.4236/ojvm.2015.53007
16. Yo Murofushi, Julio Villena, Kyoko Morie, Paulraj Kanmani, Masanori Tohno, Tomoyuki Shimazu, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Kenji Hashiguchi, Tadao Saito, Haruki Kitazawa: The toll-like receptor family protein RP105/MD1 complex is involved in the immunoregulatory effect of exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* N14. *Molecular Immunology* 64: 63-75, 2015. doi: org/10.1016/j.molimm.2014.10.027
17. Masahiko Suzuki, Asuka Tada, Paulraj Kanmani, Hitoshi Watanabe, Hisashi Aso, Yoshihito Suda, Tomonori Nochi, Kenji Miyazawa, Kazutoyo Yoda, Fang He, Masataka Hosoda, Tadao Saito, Julio Villena, Haruki Kitazawa: Advanced Application of Porcine Intramuscular Adipocytes for Evaluating Anti-Adipogenic and Anti-Inflammatory Activities of Immunobiotics. *PLoS ONE* 10(3): e0119644, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119644
18. Nagai, Yasuhiro; Shiraishi, Daisuke; Tanaka, Yukinori; Nagasawa, Yuya; Ohwada, Shyuichi; Shimauchi, Hidetoshi; Aso, Hisashi; Endo, Yasuo; Sugawara, Shunji: Transportation of sublingual antigens across sublingual ductal epithelial cells to the ductal antigen-presenting cells in mice. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(3): 677-86, 2015. DOI: 10.1111/cea.12329

[学会発表] (計 21 件)

1. 田口輝明・甲藤士郎・田中孝太郎・庄 涛・吉村 梢・渡邊康一・野地智法・麻

生久、末梢セロトニンの褐色脂肪細胞活性化による抗肥満作用、第124回日本畜産学会大会（東京大学、2018年3月28日）

2. 井形愛美・K. AKM Humayun・Tada A.・A. Leonardo・Ikeda-Ohtsubo W.・Aso H.・Yoda K.・Miyazawa K.・He Fang・Saito T.・Villena J.・Kitazawa H.、Effects of common microbial ligands for TLRs on adipogenesis and inflammation in porcine adipocytes. 第123回日本畜産学会大会（長野県信州大学、2017年9月6日）

3. 甲藤士郎・田口輝明・田中孝太郎・庄 涛・吉村 梢・渡邊康一・野地智法・麻生久、末梢セロトニンの骨格筋線維型移行および代謝亢進作用の解明、第123回日本畜産学会大会（長野県信州大学、2017年9月6日）

4. Komatsu R.・Iida H.・K. AKM Humayun・Albarracin Leonardo 3・Suda Y.・Ikeda-Ohtsubo W.・Aso H.・Iwabuchi N.・Xiao Jin-zhong・Saito T.・Villena J.・Kitazawa H.、Development of advanced evaluation system of anti-disease immunobiotics. 日本畜産学会第123回大会（長野県信州大学、2017年9月6日）

5. 舛水由季・飯田ひかる・須田義人・大坪和香子・麻生久・齋藤忠夫・鈴木啓一・北澤春樹、ブタ腸管由来ワカメ資化性乳酸菌の免疫バイオティク利用性、日本畜産学会第122回大会（神戸、神戸大学、2017年3月28日）

6. 須田義人・相澤正樹・福島小百合・麻生久・小林栄治・鈴木啓一、黒毛和種におけるASS1遺伝子上流域のメチル化修飾に関する枝肉格付け間比較、日本畜産学会第122回大会（神戸、神戸大学、2017年3月28日）

7. 鈴木 京・長澤裕哉・田中孝太郎・庄 涛・田口輝明・北澤春樹・渡邊康一・野地智法・麻生久、マウス腸管上皮M細胞におけるアルドラーゼA受容体の探索、日本畜産学会第122回大会（神戸、神戸大学、2017年3月28日）

8. 庄 涛・浦川めぐみ・鈴木 京・田口輝明・佐藤秀俊・高田直和・及川俊徳・小林宏子・伊藤 愛・芦田延久・今林寛和・渡邊康一・野地智法・麻生久、ウシ血中樹状細胞の精製法確立と枯草菌給与による活性化機構の解明、日本畜産学会第122回大会（神戸、神戸大学、2017年3月28日）

9. 浦川めぐみ・佐藤秀俊・庄 涛・鈴木 京・田口輝明・小林宏子・伊藤 愛・高田直和・及川俊徳・芦田延久・今林寛和・渡邊康一・野地智法・麻生久、枯草菌の給与が乳牛の血中栄養因子および免疫因子に与える影響、日本畜産学会第122回大会（神戸、神戸大学、2017年3月28日）

10. 田口輝明・日高湧介・海野 剛・對木陽淳・陳 香凝・北澤春樹・渡邊康一・野地智法・麻生久、褐色脂肪細胞の活性化に

よる経口セロトニンの抗肥満作用、第66回東北畜産学会大会（盛岡、アイーナいわて県民情報交流センター、2016年9月6日）

11. 庄 涛・浦川めぐみ・佐藤秀俊・高田直和・及川俊徳・小林宏子・伊藤 愛・芦田延久・今林寛和・渡邊康一・野地智法・麻生久、枯草菌給与によるウシ分娩前後における血中樹状細胞の機能解析、第66回東北畜産学会大会（盛岡、アイーナいわて県民情報交流センター、2016年9月6日）

12. 小林永和、Leonardo Albarracin、麻生久、大坪和香子、齋藤忠夫、Julio Villena、北澤春樹、ブタ対応型イムノバイオティクスのマイクロアレイ解析による抗炎症免疫特性評価、第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

13. 高梨暁、浦川めぐみ、鈴木京、田口輝明、菊佳男、林智人、佐藤秀俊、渡邊康一、野地智法、麻生久、乳汁に分泌される白血球遊走因子シクロフィリンAを指標とした乳房炎診断法への応用、第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

14. 浦川めぐみ、高梨暁、佐藤秀俊、芦田延久、今林寛和、渡邊康一、野地智法、麻生久、乳房炎多発牛への枯草菌給与と血中免疫担当細胞の動態、第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

15. 日高湧介、寺田俊介、佐藤勝祥、海野剛、田口輝明、陳香凝、浦川めぐみ、渡邊康一、野地智法、麻生久、経口投与したセロトニンの抗肥満作用と骨格筋エネルギー代謝に与える影響の解析、第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

16. Kober A. K. M. Humayun、多田明日翔、鈴木政彦、Paulraj Kanmani、麻生久、宮澤賢治、依田一豊、何方、大坪和香子、齋藤忠夫、北澤春樹、Long term differentiation model of PIP cells for evaluating anti-adipogenic activities of immunobiotics. 第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

17. Paulraj Kanmani、小林永和、Humayun Kober、麻生久、大坪和香子、江草信太郎、齋藤忠夫、北澤春樹、Immunoregulatory activity of immunogenics on PIE cells against PolyI:C stimulation、第121回日本畜産学会大会（東京、日本獣医生命大学、2016年3月29日）

18. 飯田ひかる・遠野雅徳・須田義人・麻生久・大坪和香子・齋藤忠夫・北澤春樹、ブタにおけるペプチドグリカン認識タンパク質ファミリーの発現とその調節、第120回日本畜産学会大会（北海道、酪農学園大学、2015年9月12日）

19. 鈴木 京・長澤裕哉・陳 香凝・庄 涛・田口輝明・渡邊康一・大和田修一・北澤

春樹・麻生 久、腸管M細胞が産生するアルドラーゼAのプリオン蛋白取込み機構への関与、第120回日本畜産学会大会（北海道、酪農学園大学、2015年9月12日）

20. 浦川めぐみ・佐藤秀俊・芦田延久・今林寛和・高梨 暁・渡邊康一・野地智法・麻生 久、枯草菌給与によるウシ乳房炎発症予防と血中免疫担当細胞の動態解析、第65回東北畜産学会大会（仙台、東北大学、2015年8月28日）

21. 鈴木 京・長澤裕哉・陳 香凝・庄 涛・田口輝明・渡邊康一・大和田修一・北澤春樹・麻生 久、腸管M細胞が産生するアルドラーゼAのプリオン蛋白取込みへの関与、第65回東北畜産学会大会（仙台、東北大学、2015年8月28日）

〔図書〕（計1件）

1. Hitoshi Watanabe, Michael Rose, Yoshinori Kanayama, Hitoshi Shirakawa and Hisashi Aso, Energy homeostasis by peripheral serotonin, Serotonin - A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells, p185-p201. BOOK EDITOR: Fatima Shad Kaneez, InTech Team, ISBN 978-953-51-5290-3. (Published: July 26, 2017)

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計1件）

名称：乳腺疾患の検査方法

発明者：麻生 久、北澤春樹、渡邊康一、大和田修一、渡邊一史、長澤裕哉、染谷俊介、堀越頼子、板谷奈波

権利者：国立大学法人東北大学

番号：特許第6176741号

取得年月日：2017年（平成29年）7月21日

国内外の別：日本

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/keitai/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

麻生 久 (ASO HISASHI)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：50241625

(2) 研究分担者

野地 智法 (NOCHI TOMONORI)

東北大学・大学院農学研究科・准教授

研究者番号：10708001

渡邊 康一 (WATANABE KOICHI)

東北大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：80261494

北澤 春樹 (KITAZAWA HARUKI)

東北大学大学・院農学研究科・准教授

研究者番号：10204885

岡田 夏美 (OKADA NATSUMI)

東北大学・大学院農学研究科・技術一般職員

研究者番号：10621584